

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Spiess

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN BLUTBASOPHILEN, EOSINOPHILEN
GRANULOZYTEN UND SERUM-IgE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elfriede Fink - Specker
aus
Augsburg

1981



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.-J. Suschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 10. 1982

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung:	1
	Die Aufgaben von IgE, basophilen- und eosinophilen Granulozyten	
1.	Immunglobulin E	1
2.	Der basophile Granulozyt	3
3.	Der eosinophile Granulozyt	4
II.	Hauptteil	6
1.	Allergiebegriff	6
2.	Problemstellung	11
3.	Eigene Untersuchungen	12
3.1.	Material und Methoden	12
3.2.	Ergebnisse (Tabellen)	15
3.3.	Analyse der Ergebnisse	19
3.3.1.	Prüfung auf Normalverteilung	19
3.3.2.	Prüfung der Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Test- und Kontrollgruppe	19
3.3.3.	Untersuchung der Ergebnisse auf geschlechtsbedingte Unterschiede	21
3.3.4.	Prüfung der Altersabhängig- keit von IgE, Eosinophilen und Basophilen	23
3.3.5.	Prüfung der quantitativen Korrelationen der einzelnen Parameter untereinander	32

III. Diskussion	46
1. Fehlerdiskussion	46
2. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Resultaten anderer Autoren	48
IV. Zusammenfassung	58
V. Literaturverzeichnis	59

I. Einleitung: Die Aufgaben von IgE, basophilen-
und eosinophilen Granulozyten

1. Immunglobulin E

Immunglobulin E ist mit einer Serumkonzentration von 10-130 $\mu\text{g/ml}$ von allen Antikörperklassen am geringsten im Serum vertreten. Es besteht aus vier (zwei leichten und zwei schweren) Polypeptidketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind und deren Molekulargewicht 190 000 beträgt.

Papain spaltet es in drei Fragmente (2 Fab und Fc), wobei die Fab-Fragmente für die Bindung des Antigens, das Fc-Fragment für die Bindung des IgE an die Gewebsmastzellen, bzw. an die Blutbasophilen verantwortlich sind. Seine biologischen und funktionellen Eigenschaften verdankt das IgE dem besonderen Aufbau des Fc-Fragments.

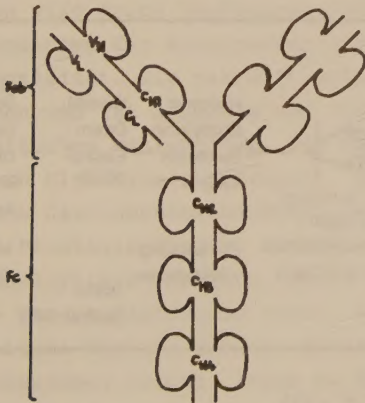


Abb. 1: schematische Darstellung eines IgE-Monomers
aus: Immunologie und Immunpathologie (25)

Disulfidbrücken innerhalb jeder einzelnen Polypeptidkette führen zur Bildung von Domänen, die für die dreidimensionale Struktur des Immunglobulins verantwortlich sind.

Immunglobulin E, auch als Reagin oder anaphylaktischer Antikörper bezeichnet, spielt bei der Auslösung der Immunreaktion vom Typ I (anaphylaktische Reaktion) die entscheidende Rolle. Bei Kontakt mit Allergenen (z.B. Arzneimittel, Fremdproteine) sezernieren Plasmazellen IgE-Antikörper, die sich an die Rezeptoren der Mastzellen und basophilen Granulozyten binden (Sensibilisierung). Zellgebundenes IgE hat eine wesentlich längere Halbwertszeit (Wochen und Monate) als Serum-IgE (2 - 3 Tage). Bei erneutem Kontakt mit dem spezifischen Allergen reagiert dieses mit jeweils zwei zellgebundenen Antikörpern ("Bridging"), worauf die Zelle degranuliert und Mediatorsubstanzen freigesetzt werden (18, 19, 20, 21, 25).

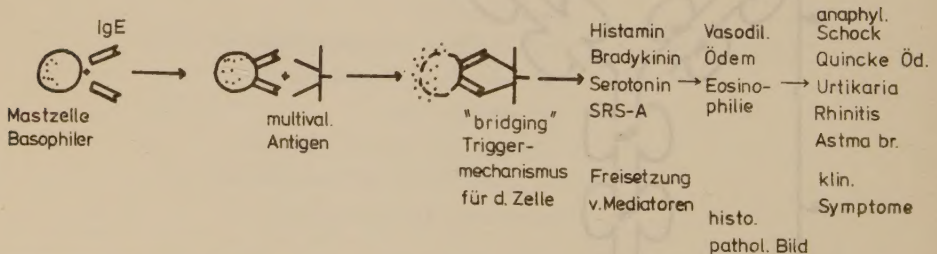


Abb. 2: Immunreaktion Typ I (27)

2. Der basophile Granulozyt

Wie die eosinophilen und neutrophilen Granulozyten stammen die Blutbasophilen von Knochenmarkszellen, den Promyelozyten ab. Ihr Durchmesser beträgt im Ausstrichpräparat 12 - 14 μm . Der Kern ist segmentiert, das Zytoplasma enthält Granula mit Histamin-Heparin-Komplexen und ECF-A, eine selektiv Eosinophile anlockende Substanz.

Im Vergleich zu den übrigen Leukozyten ist der Anteil der Basophilen sehr gering.

Basophile, die spezifische IgE-Moleküle in genügender Dichte auf ihrer Zelloberfläche tragen, sind sensibilisiert und setzen bei erfolgter Antigen-Antikörperreaktion die in den Granula gespeicherten Mediatorsubstanzen frei, sowie die nicht präformierten Stoffe SRS-A (slow-reacting substance), PAF (platelet activating factor), Prostaglandine und Kallikrein. Die Degranulation wird durch Konfigurationsänderungen in den Fc-Fragmenten der miteinander reagierenden IgE-Moleküle eingeleitet. Sie verläuft unter Verbrauch von Calcium-Ionen und ist abhängig vom intrazellulären Gehalt an zyklischen Nukleotiden. Die Mediatorfreisetzung kann durch Glykolyseinhibitoren, wie 2-Desoxyglucose, durch Calciumchelatbildner, cAMP, Catecholamine und die Prostaglandine E_1 und E_2 , welche die Aktivität der Adenylzyklase steigern, sowie durch Theophyllin, das die Phosphodiesterase hemmt, blockiert werden. Eine ähnliche Wirkung erzeugt Histamin über einen feed-back Mechanismus selbst, indem es über H_2 -Rezeptoren der Basophilenmembran eine Steigerung des intrazellulären cAMP-Spiegels hervorruft. Das folgende Schema soll die Vorgänge verdeutlichen (6, 10, 21, 24, 32, 36, 51, 53).

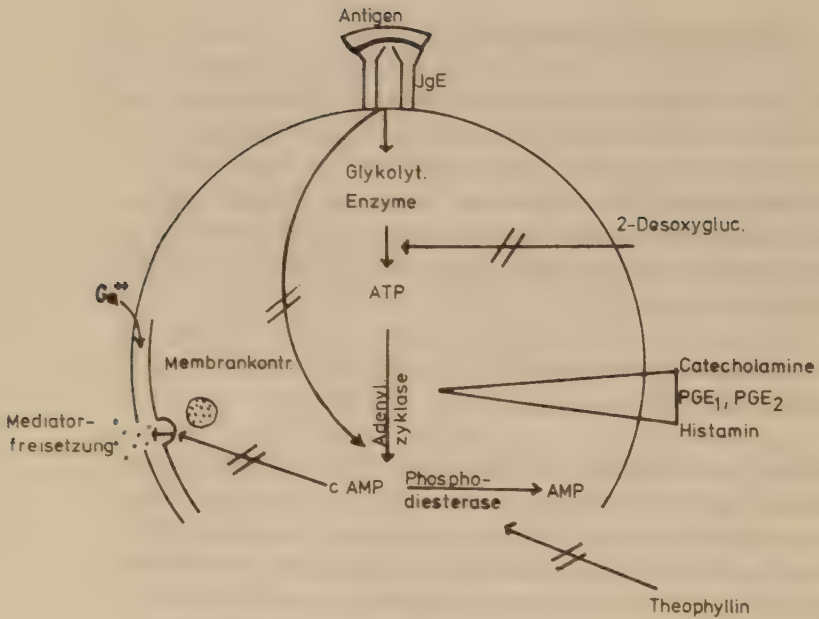


Abb. 3: Freisetzungsmechanismus von Mediatorsubstanzen der Zelle und dessen Hemmung. Modifiziert nach M. Lichtenstein und D. R. Stanworth (32, 51)

3. Der eosinophile Granulozyt

2 bis 5 % der zirkulierenden Leukozyten sind Eosinophile. Periphere Bluteosinophile kann bei Atopie, Bronchialasthma, Ekzem etc. vorliegen, während im Zustand der akuten Anaphylaxie, bei akuten Infektionen, unter Einwirkung von Kortikosteroiden und Catecholaminen Eosinopenie festgestellt wurde.

Im akuten Stadium einer allergischen Erkrankung wandern Eosinophile, angelockt von bei der Degranulation der Mastzellen und Basophilen freiwerdendem Histamin und ECF-A (eosinophil-attracting factor of anaphylaxis) in das Gewebe. Ihre Aufgabe ist, die Ausschüttung der Mediatorsubstanzen zu hemmen und so die allergisch-entzündliche Reaktion im Gewebe einzudämmen. Auf noch nicht geklärte Weise erfolgt die Freisetzung von verschiedenen Stoffen, die die Degranulation blockieren, bzw. die Mediatoren neutralisieren. Arylsulfatase inaktiviert SRS-A, Phospholipase D den platelet activating factor (PAF), Histamin wird durch Histaminase abgebaut, EDI (eosinophil-derived inhibitor) verhindert über Aktivierung der Adenylatzyklase und dem darauf folgenden Anstieg von cAMP die weitere Degranulation (3, 15, 17, 53, 57, 58).

II. Hauptteil

1. Allergiebegriff

Der Begriff "Allergie" wurde im Jahr 1906 von Clemens v. Pirquet geprägt (41). Folgendes Zitat stammt aus einer Veröffentlichung in der Münchner medizinischen Wochenschrift: "Nach der Injektion des Antigens erhält der Organismus die Eigenschaft, gegenüber demselben Antigen in veränderter Weise zu reagieren. Diese Veränderung der Reaktion beginnt zur selben Zeit, in welcher Antikörper erscheinen; wir schreiben sie also einer antikörperartigen Reaktion des Organismus zu. ... Alles, was wir sagen können, ist, daß seine Reaktionsfähigkeit geändert ist. Für diesen allgemeinen Begriff der veränderten Reaktionsfähigkeit schlage ich den Ausdruck "Allergie" vor (griech. ἄλλος= anders; ἔργον= Werk, Arbeit, Tätigkeit)."

Gemäß v. Pirquets Definition umfaßt der Begriff "Allergie" Überempfindlichkeit, Unterempfindlichkeit, sowie Unempfindlichkeit (Immunität). Die nachfolgenden Autoren versuchten durch Einführung weiterer Begriffe die weitgefaßte Definition v. Pirquets zu untergliedern und einzuengen.

1928 erwähnte W. Keller (26) in der Deutschen medizinischen Wochenschrift die Bezeichnung "Parallergie", "eine von der spezifischen Allergie induzierte Reaktionsänderung des Organismus gegenüber unspezifischen, d.h. vom primären Allergen verschiedenen Reizstoffen belebter und unbelebter Natur."

1932 ordnete Robert Roessle (43) die "echte Allergie" dem umfassenden Begriff "Pathergie" (alle pathologischen Reizantworten des Organismus) unter. Er vollzog allerdings wie Pirquet keine Trennung der Begriffe "Allergie" und "Immunität" (Allergie = spez. Pathergie; diese wird unterteilt in hyperergische Reaktionen = Anaphylaxie, angeborene Allergie - und hypoergische Reaktionen = Immunität).

Erich Urbach (56) sprach 1934 von "Metallergie", die auf der Tatsache beruht, daß bei einem spezifisch sensibilisierten Organismus auch durch Antigene anderer Art allergische Reaktionen hervorgerufen werden können.

Hansen (14) verstand unter "Metallergie" eine "durch Nichtantigen bedingte Reaktionsbereitschaft eines sensibilisierten Organismus." Metallergie ist immer wieder reproduzierbar, während Parallergie nur in bestimmten Phasen der Reaktionsbereitschaft auftreten kann.

Letterer (31) untergliederte den Allergiebegriff in

- a) anaphylaktische-hyperergische Allergie (Ag-Ak-Reaktion)
- b) dysregulative Allergie, die alle übrigen Überempfindlichkeitsphänomene umfaßt.

Da jeder Überempfindlichkeitsreaktion eine Erinnerung an den Erstkontakt mit einem körperfremden Stoff zugrunde liegt, schlägt Carl Steffen (52) als Überbegriff die Bezeichnung "Mnemie" vor.

Diese unterteilt er in:

spezif. Mnemie
Immunität
veränderte Reaktion
durch Ag ausgelöst -
entweder von Immun-
globulin oder Zell-
systemen, die an das
Antigen adaptiert
sind. Ihre Reaktion
mit Ag führt zur
Auflösung der krank-
machenden Wirkungen

spez. Amnemie
Allergie Immundefekt
(Überempfindlichkeit)
Ag-Ak-Reaktionen,
die pathogene Immun-
phänomene auslösen.
a) Soforttyp (Ak)
b) Spättyp (Zellen)

Eine gebräuchliche Einteilung der Überempfindlichkeits-
reaktionen in vier Haupttypen stammt von Coombs und
Gell; I. Anaphylaxie, II. humorale zytotoxische Immun-
reaktion, III. durch Immunkomplexe vermittelte Krank-
heiten, IV. zelluläre Immunität.

Tab. 1: Die vier Haupttypen der Überempfindlichkeitsreaktion

	Durch Antikörper verm. Überempfindlichkeitsreaktion			
	I. Anaphylaxie	II. humorale zytotox. Immunreaktion	III. durch Immunkomplexe verm. Krankheiten	IV. zelluläre Immunität
biol. Charakt.	zytrophiler Ak (IgE, Bindg. an Mastzellen u. Basophile lange Persistenz	geg. Zelloberflächenantigene gerichteter meist C-bindender humoraler Ak	humoraler, häufig C-bindender Ak	antigenspezif. Rezeptor der T-Lymphozyten
Antigen	meist exogen (z.B. Pollen)	Bestandteil der Zelloberfläche	meist lösl. extrazellul. Antigene	lösliche extrazelluläre Ag oder Bestandteile der Zelloberfl.
Reakt. n. Appl. des Ag				
-Zeitpkt. d. Auftr.	5 - 30 Minuten	Minuten	3 - 8 Stunden (Arthus)	24 - 48 Stunden
-Morphol.	Erythem, Schwellung	-	Eryth. Ödem Induration	Erythem, Induration
-Histolog.	Mastzellendegranulation, Eosinophilie, azellul. Ödem	-	Infiltr. mit polymorphkernigen Leukozyten, Entzündung, Nekrose	perivaskuläres Infiltrat von mononukl. Zellen
auf ein anderes Individ. übertragbar mit	Serumantikörper	Serumantikörper	Serumantikörper	Lymphozyten
klin. Beispiel	Asthma bronch., Heuschnupfen	Morbus haemolyt. neonatorum	Glomerulonephritis Farmerlunge	Tuberkulinreaktion Transplantatabstoßung

aus I. M. Roitt: Essential Immunology, 2. Aufl. Blackwell, Oxford 1974 (44)

2. Problemstellung

Wie in der Einleitung dargestellt wurde, bestehen zwischen IgE, Bluteosinophilen und Basophilen enge Beziehungen in Bezug auf ihre Funktionen bei allergischen Reaktionen.

Erhöhung des Serum-IgE's und der Bluteosinophilenwerte bei allergischen Erkrankungen wurde von verschiedenen Autoren berichtet.

Somorin (48) fand sogar eine lineare Korrelation zwischen Serum-IgE und den Eosinophilen im Blut.

Ziel dieser Arbeit ist, unter anderem zu untersuchen, inwieweit quantitative Korrelationen zwischen Serum-IgE, eosinophilen und basophilen Granulozyten bestehen. Dazu wird

- a) IgE zur Anzahl der Eosinophilen im Blut,
- b) IgE zur Anzahl der Blutbasophilen und
- c) die Anzahl der Eosinophilen zur Anzahl der Basophilen

in Beziehung gesetzt.

Außerdem soll untersucht werden, ob bei IgE, eosinophilen- und basophilen Granulozyten Abhängigkeit von Alter und Geschlecht vorliegt.

Es werden dabei Vergleiche zwischen Allergikern und Nichtallergikern gezogen.

3. Eigene Untersuchungen

Bei 84 Kindern und Jugendlichen im Alter von wenigen Monaten bis zu 18 Jahren wurden Serum-IgE, und die Anzahl der Basophilen und Eosinophilen im Blut bestimmt. 32 Patienten litten unter verschiedenen allergischen Erkrankungen, wie Asthma bronchiale, chronisch rezidivierende Bronchitis, Heuschnupfen, atopische Dermatitis. Die Diagnose wurde jeweils aufgrund der klinischen Symptome und der Anamnese gestellt.

Die übrigen 52 Patienten dienten als Vergleichsgruppe, bei der das Vorhandensein jeglicher allergischer Erkrankung ausgeschlossen wurde. Innerhalb dieser Gruppe lagen auch keine anderen Erkrankungen vor, die mit einer starken Erhöhung oder Verringerung von IgE, Basophilen oder Eosinophilen einhergehen.

3.1. Material und Methoden

a) Basophilenzählung

Die Granula der Basophilen enthalten Histamin-Heparinkomplexe. Die negativ geladenen Gruppen des zu den Glykosaminen gehörenden Heparins ermöglichen die Anlagerung des kationischen, metachromatischen Farbstoffes Pseudoisocyanin. Glycosaminoglycane können selektiv dargestellt werden, wenn der Farbstoff auf pH 4,2 oder 4,6 gepuffert ist, da nur die Sulfo- und Phosphatgruppen bei diesem pH dissoziiert vorliegen und mit den Kationen des Pseudoisocyanin reagieren können.

Im Fluoreszenzmikroskop erkennt man also nur die muco-

polysaccharidhaltigen Zellkerne der Leukozyten und die heparinhaltigen Granula der Basophilen.

Die Basophilen können nicht mit den ebenfalls heparinhaltigen eosinophilen Granulozyten verwechselt werden, da deren Zytoplasma bei dieser Färbung entweder klar oder feingranuliert erscheint. Das Zytoplasma aller übrigen Leukozyten ist klar.

Die Basophilen können somit aufgrund ihrer charakteristischen Granula von den anderen Blutzellen differenziert werden (47, 54).

Material: 0,4 %ige 9-Aminoacridin-Hydrochlorid-Lösung
70 %iger Alkohol
 5×10^{-4} molares Pseudoisocyanin
Standardacetatpuffer (pH 4,2)

Färbung der Ausstriche

Die luftgetrockneten Blutausstriche werden zunächst 20 Min. lang mit der 0,4 %igen 9-Aminoacridin-Hydrochlorid-Lösung fixiert. Danach erfolgt Differenzieren mit 70 %igem Alkohol und anschließend Trocknen der Ausstriche.

5×10^{-4} molares Pseudoisocyanin wird mit Standardacetatpuffer im Verhältnis 1 : 1 gemischt und auf die Objektträger aufgetragen. Nach Ablauf von 30 Minuten gießt man den überschüssigen Farbstoff ab und trocknet die Ausstriche, z.B. mit saugfähigem Papier.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte am Tag der Färbung (zur Verhinderung der Qualitätsminderung der Präparate, bedingt

durch Zersetzung des lichtempfindlichen Farbstoffs) unter dem Fluoreszenzmikroskop mit Ölimmersion bei 1000facher, bzw. 400facher Vergrößerung. Nach Ausschluß von Fehlern (durch Doppelzählungen bei 1000facher und 400facher Vergrößerung), die durch zu geringe Vergrößerung entstehen können, wurde hier für die Basophilenzählung nur noch die 400fache Vergrößerung verwendet. Pro Ausstrich wurden 1000 Leukozyten ausgezählt und der Anteil der Basophilen (%) ermittelt. Der absolute Basophilenanteil (Basophile/Microliter) wurde durch Multiplikation des relativen Wertes mit 1/1000 der Gesamtleukozyten errechnet.

b) Eosinophilenzählung

Die Ermittlung der Anzahl der Eosinophilen erfolgte im Rahmen der Differentialblutbestimmung. Die Blutaussstriche wurden nach Pappenheim gefärbt. Jeweils 100 Leukozyten wurden ausgezählt und der relative Anteil (%) der eosinophilen Granulozyten bestimmt.

Zur Berechnung der Absolutwerte (Eosinophile/Microliter) wurden die Prozentsätze mit 1/100 der Gesamtzahl der Leukozyten multipliziert.

c) Leukozytenzählung

Zur Auflösung der Erythrozyten wurde das Blut mit Eisessigsäure verdünnt. Die Ermittlung der Gesamtzahl der Leukozyten im Blut erfolgte mit Hilfe einer Neubauer-Zählkammer nach der üblichen Routine-Methode (53).

d) Serum-IgE-Bestimmung

Zur Bestimmung des Serum-IgE wurden zwei verschiedene radioimmunologische Verfahren angewandt: die PRIST-Technik und das RIST-Verfahren.

Die beiden Methoden unterscheiden sich durch unterschiedliche Empfindlichkeit vor allem in niedrigen IgE-Bereichen.

Bei 12 an Neurodermitis erkrankten Kindern, deren Daten für diese Untersuchung von der dermatologischen Universitätsklinik München zur Verfügung gestellt wurden, erfolgte die IgE-Bestimmung mittels PRIST, bei den übrigen 72 Patienten mit Hilfe des RIST-Tests.

Von den 12 mit PRIST ermittelten Werten liegen nur zwei unter 100 U/ml (5 U/ml und 58 U/ml), wobei der letztere den für PRIST gültigen Normwert des entsprechenden Alters (0,5 - 7,7 U/ml) deutlich überschreitet (29).

Die Normwerte für den RIST-Test liegen zwischen 25 und 150 U/ml.

3.2. Ergebnisse

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Ergebnisse der Untersuchung.

Kontrollgruppe (n = 52)

Alter		Baso./ μ l	Baso. (%)	Eos./ μ l	Eos. (%)	IgE (U/ml)	Leukozyten/ μ l
6	Mte. w	0	0	176	4	25	4400
1	Jahr w	168	16	210	2	25	10500
1	w	128	10	1024	8	25	12800
1	m	38	4	0	0	25	9500
1	m	34	5	680	10	25	6800
1	m	35,2	4	264	3	25	8800
1	m	12,5	1	0	0	150	12500
1	w	67,2	7	0	0	28	9600
2	m	26,4	3	0	0	146	8800
2	m	20,4	3	272	4	164	6800
2	m	106,7	11	97	1	35	9700
2	3	73,5	7	210	2	161	10500
3	w	0	0	0	0	44	5100
4	m	20,1	3	134	2	137	6700
5	w	16,2	2	324	4	109	8100
5	w	20	5	80	2	66	4000
6	w	3,9	1	195	5	135	3900
6	w	22,8	4	57	1	25	5700
6	m	7,6	2	266	7	147	3800
6	w	16,2	3	270	5	76	5400
8	m	47,3	11	86	2	88	4300
8	w	42,6	6	71	1	71	7100
8	w	44	4	110	1	25	11000
8	w	29	5	0	0	40	5800
10	w	16,8	3	0	0	34	5600
10	m	24	6	40	1	25	4000
10	m	25,8	3	86	1	37	8600
10	w	71	10	71	1	25	7100
10	w	23,4	3	0	0	45	7800
10	m	35,5	5	0	0	76	7100
11	m	24,6	6	41	1	86	4100
11	m	35,4	6	0	0	73	5900
11	w	35,5	5	0	0	51	7100
12	m	27	6	270	6	50	4500
12	m	64	10	64	1	59	6400
12	w	5	1	200	4	25	5000
13	w	23,2	4	174	3	139	5800
13	w	13,4	2	67	1	73	6700
14	w	27	3	0	0	92	9000
14	w	25	10	0	0	75	2500
14	w	48,6	6	162	2	83	8100
15	w	15,3	3	51	1	105	5100
15	w	18	4	0	0	57	4500
15	m	23,2	4	58	1	37	5800
15	w	83,4	6	278	2	139	13900
15	w	20,4	4	0	0	25	5100
16	m	21,5	5	43	1	56	4300
16	w	15,6	2	156	2	109	7800
16	w	25,6	4	64	1	25	6400
17	m	14,7	3	0	0	65	4900
18	w	20,8	4	0	0	43	5200
18	m	55,2	12	0	0	25	4600

m = männlich, w = weiblich

Tab.3: Alter, Basophilen-, Eosinophilen- und IgE-Werte der Kontrollgruppe

Allergiker (n = 32)

Alter		Baso./ μ l	Baso. (%)	Eos./ μ l	Eos. (%)	IgE (U/ml)	Leukoz./ μ l
4 Mte.	m	32,1	3	107	1	103	10700
6 Mte.	m	52,2	9	116	2	159	5800
1 Jahr	m	14,8	2	74	1	495	7400
1	m	48	4	120	1	122	12000
1	m	24	3	240	3	25	8000
2	m	9	1	720	8	1650	9000
2	m	115,2	8	864	6	5	14400
2	m	32,4	3	108	1	628	10800
3	w	13,2	2	396	6	242	6600
3	w	34,8	6	234	3	58	5800
3	m	7,2	1	216	3	700	7200
3	m	13,6	2	204	3	890	6800
3	m	15	2	375	5	87	7500
3	w	100	10	100	1	57	10000
4	m	20,8	4	208	4	187	5200
4	w	6,6	1	66	1	165	6600
4	m	8	1	240	3	146	8000
5	w	15,6	2	78	1	132	7800
6	m	8,6	1	602	7	295	8600
8	m	11,2	2	0	0	254	5600
9	w	26,1	3	957	11	1569	8700
9	m	57,6	8	360	5	137	7200
9	m	79,5	5	0	0	58	15900
10	m	29,5	5	531	9	100	5900
10	w	67	5	0	0	145	13400
11	m	23,7	3	316	4	1359	7900
12	m	21,2	4	106	2	126	5300
12	m	115,7	13	0	0	121	8900
13	m	16,2	3	270	5	563	5400
14	w	9,7	1	388	4	8619	9700
17	w	4,6	2	92	4	5911	2300
17	m	6,4	1	256	4	3844	6400

Tab. 4: Alter, Basophilen-, Eosinophilen- und IgE-Werte der Allergiker

Ergebnisse

a) IgE

	<u>insgesamt</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>Allergiker</u>
Mittelwert	387,17 U/ml	67,9 U/ml $\pm$ s	906 U/ml $\pm$ s
Standardabw. (s)	1211,33 U/ml	43,81 U/ml	1864 U/ml
Variationsk.	3,13	0,65	2,1
Minimum	5 U/ml	25 U/ml	5 U/ml
Maximum	8619 U/ml	164 U/ml	8619 U/ml
Median		56,5 U/ml	162 U/ml

b) Basophile (absolut/in Promille)

	<u>insgesamt</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>Allergiker</u>
Mittelwert	33,73/4,49	34,97/4,94 $\pm$ s	32,48/3,75 $\pm$ s
Standardabw. (s)	31,3 /3,19	31,42/3,26	31,53/2,98
Variationsk.	0,92/0,71	0,89/0,65	0,97/0,8
Minimum	0/0	0/0	4,6 /1
Maximum	168 /16	168 /16	115 /13
Median		25 /4	21 /3

c) Eosinophile (absolut = pro Microl./in %)

	<u>insgesamt</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>Allergiker</u>
Mittelwert	190,83/2,57	122,13/1,78	259,54/3,37
Standardabw.	199 /2,73	170,94/2,30	222,9 /3,06
Variationsk.	1,25/1,06	1,48/1,23	0,97/0,8
Minimum	0/0	0/0	0/0
Maximum	1024 /11	1024 /10	957 /11
Median			

Tab. 5: statistische Auswertung der Ergebnisse

3.3. Analyse der Ergebnisse

3.3.1. Prüfung auf Normalverteilung

Der Vergleich der Standardabweichung (s) mit dem Mittelwert ($\bar{x}$) erlaubt eine grobe Prüfung der gemessenen Werte auf ihre Normalverteilung.

Normalverteilung kann angenommen werden, wenn $1/3$ des Mittelwertes größer als die Standardabweichung ist.

Bei dieser Untersuchung ist weder bei IgE, bei den Basophilen, noch bei den Eosinophilen Normalverteilung zu beobachten.

3.3.2. Prüfung der Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe

Zur Prüfung der Nullhypothese (H_0 : Kontrollgruppe und Testgruppe stammen aus einer Grundgesamtheit; Alternativhypothese H_1 : die beiden Gruppen stammen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten) ist der t-Test, da er Normalverteilung voraussetzt, nicht geeignet. Deshalb wurde der Rangtest nach Kruskal-Wallis verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

Bei dieser Irrtumswahrscheinlichkeit liegt der kritische Punkt c (s. Abb. 4) bei 3,84. Falls die Ergebnisse des Tests (Prüfgröße H) oberhalb dieses Wertes liegen, darf die Alternativhypothese angenommen werden.

Der IgE-Durchschnittswert der Allergiker liegt mit 1864 U/ml weit über dem der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 43,81$ U/ml). Prüfgröße $H = 27,38$ $c = 3,84$ - also kann der Unterschied als signifikant betrachtet werden.

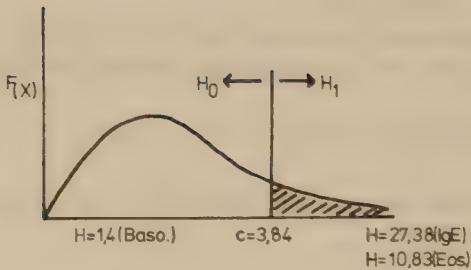


Abb. 4: Entnommen aus: Medizinische Statistik, M. Immich (Stuttgart, 1974, Schottauer Verlag)

Die hohe Standardabweichung der IgE-Werte bei den Allergikern ($s = 1864$ U/ml) läßt sich durch die breite Spannweite der Werte ($5 - 8619$ U/ml) erklären. Starke Streuung der Meßwerte innerhalb der Testgruppe kann sowohl bei IgE, als auch bei den Basophilen und Eosinophilen beobachtet werden. Die Standardabweichungen, bzw. Spannweiten der Daten sind bei den Allergikern durchwegs höher als bei den Kontrollen.

Die Prüfgröße $H = 1,4$ der Basophilen liegt außerhalb

des Bereichs, in dem die Nullhypothese verworfen werden kann. Obwohl der Mittelwert und der Median der Basophilen innerhalb der Testgruppe (Allergiker) niedriger liegen als bei der Kontrollgruppe, ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Die Eosinophilenwerte der Allergiker erweisen sich dagegen als statistisch signifikant verschieden von den Kontrollwerten ($H = 10,83$), wenn auch der Unterschied nicht so groß ist wie bei IgE.

Mittelwert und Median sind gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. (Siehe auch Tabelle 5, S. 18)

3.3.3. Untersuchung der Ergebnisse auf geschlechtsbedingte Unterschiede

a) Kontrollgruppe

<u>Mittelwerte</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
IgE	68,48	64,52
Baso. (absolut)	33,29	35,52
Baso. (%)	5,3	4,6
Leukozyten	6567	6987
Eos. (absolut)	114,33	127,42
Eos. (%)	1,95	1,6
Anzahl	21	31

Fortsetzung Tab. 6:

b) <u>Allergiker</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
<u>Mittelwerte</u>		
IgE	524	2141
Baso. (absolut)	33,13	30,84
Baso. (%)	3,83	3,55
Leukozyten	8256	7877
Eos. (absolut)	262,3	256,7
Eos. (%)	3,35	3,44
Anzahl	23	9

Tab. 6: Mittelwerte männlicher und weiblicher Patienten

Die Kontrollgruppe setzt sich zu 60 % aus Mädchen, zu 40 % aus Knaben zusammen. Bei den Allergikern überwiegen die Knaben mit einem Anteil von 72 %. Wie die Tabelle zeigt, ist bei den Mädchen der Kontrollgruppe die Anzahl der Leukozyten, Basophilen und Eosinophilen etwas höher als bei den Knaben, der IgE-Durchschnittswert liegt niedriger.

Die Knaben in der Testgruppe haben durchschnittlich mehr Leukozyten, Eosinophile und Basophile als die Mädchen, während ihr IgE-Durchschnitt weit unter dem der Mädchen liegt. Die Diskrepanz innerhalb der IgE-Werte wird durch wenige, sehr hohe Extremwerte hervorgerufen. Auch ist die Anzahl der Fälle ($n = 23$, bzw. $n = 9$) zu gering, um aufgrund dieses Ergebnisses eine definitive Aussage über quantitative geschlechtsbedingte Unterschiede bezüglich des IgE bei Allergikern zu erlauben.

Die Unterschiede innerhalb der übrigen Parameter sind sowohl bei den Kontrollen, als auch bei den Allergikern nicht signifikant (verwendet wurde der Mann-Whitney-Test). Deshalb wird im weiteren Verlauf der Untersuchung auf eine Trennung nach Geschlecht verzichtet.

3.3.4. Prüfung der Altersabhängigkeit von IgE, eosinophilen und basophilen Granulozyten

Zunächst soll untersucht werden, ob innerhalb bestimmter Altersgruppen Unterschiede zwischen Allergikern und Normalpersonen bezüglich der drei genannten Größen bestehen. Dazu wurden die Kontroll- und Testpersonen jeweils drei Altersgruppen zugeteilt:

Gruppe 1 (Säuglinge und Kleinkinder) 0 - 5 Jahre
(Allergiker n = 18, Kontrollen n = 16)

Gruppe 2 (Schulkinder) 6 - 14 Jahre
(Allergiker n = 12, Kontrollen n = 25)

Gruppe 3 15 - 18 Jahre
(Allergiker n = 2, Kontrollen n = 11)

Die Durchschnittswerte der einzelnen Altersgruppen gehen aus folgender Tabelle hervor:

<u>Allergiker:</u>	IgE	Eos.	Baso.	<u>Kontr.:</u>	IgE	Eos.	Baso.
Gruppe 1	325	248 (2,9%)	31,25 (3,5%)	74	217 (2,6%)	47,8 (5%)	
Gruppe 2	1112	323 (4,5%)	38,8 (4,4%)	66,2	89 (1,7%)	29,5 (5%)	
Gruppe 3	4877	174 (4%)	5,5 (1,5%)	62	59 (0,7%)	28,5 (4,6%)	

Tab. 7: Durchschnittswerte der einzelnen Altersgruppen

Die Ergebnisse sind nur bedingt aussagekräftig, da die Fallzahlen innerhalb der einzelnen Gruppen zum Teil sehr gering sind. In allen Altersstufen ist das IgE der Allergiker gegenüber dem der Kontrollpersonen stark erhöht.

Eine bedeutende Erhöhung der Eosinophilenwerte der Allergiker besteht in den Gruppen 2 und 3, während sich Gruppe 1 nicht wesentlich von den entsprechenden Kontrollpersonen unterscheidet. Bezüglich der Basophilen besteht zwischen Allergikern und Kontrollen nur innerhalb der Altersstufe 3 ein bedeutender Unterschied, zu dem jedoch bemerkt werden muß, daß die Allergiker hier nur mit zwei Probanden vertreten sind, weshalb die statistische Signifikanz dieses Ergebnisses bezweifelt werden kann.

Aus der Tabelle kann auch ersehen werden, daß die IgE-Werte bei den Allergikern mit dem Alter ansteigen, während sie bei den Normalpersonen leicht abnehmen. Auch bei den Eosinophilen und Basophilen der Kontrollgruppe besteht die Tendenz zu einer Abnahme bei steigendem Lebensalter.

Die Abbildungen 5 bis 10 und die dazugehörigen Vierfeldertafeln veranschaulichen die Altersabhängigkeit der untersuchten Parameter innerhalb der Kontrollgruppe, bzw. Testgruppe.

a) Allergiker

Zuerst wurden für jeden Jahrgang die Durchschnittswerte berechnet, dann die Medianwerte für Alter, IgE, Basophile und Eosinophile ermittelt. Die Punkte wurden in das

Koordinatensystem eingezeichnet und durch die Medianwerte Linien gezogen, so daß auf jeder Seite der Medianlinien gleichviele Punkte zu liegen kamen. Die Anzahl der Punkte in den Quadranten wurde in eine Vierfeldertafel eingetragen. Die Auswertung der Tafeln erfolgte mit Hilfe des exakten Tests nach Fischer.

Bei bestehender Altersabhängigkeit muß die errechnete Wahrscheinlichkeit p kleiner als die Irrtumswahrscheinlichkeit $= 0,05$ sein.

Da nur Durchschnittswerte verwendet wurden, kann die Vierfeldertafel nur einen groben Überblick über die Abhängigkeitsverhältnisse gewähren. Ein genaueres Ergebnis liefert der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient.

Er beträgt bei den Allergikern für die Korrelationen IgE-Alter 0,34, für Basophile-Alter -0,19 und für Eosinophile-Alter 0,07. Der Tabellengrenzwert, der im Fall einer von Null verschiedenen bestehenden Abhängigkeit erreicht, bzw. überschritten werden muß, liegt bei 0,31. Diese Bedingung ist nur bei den Parametern IgE/Alter erfüllt. Das heißt, daß nur im Fall von IgE eine gesicherte, wenn auch nur geringfügig von Null verschiedene Altersabhängigkeit vorliegt.

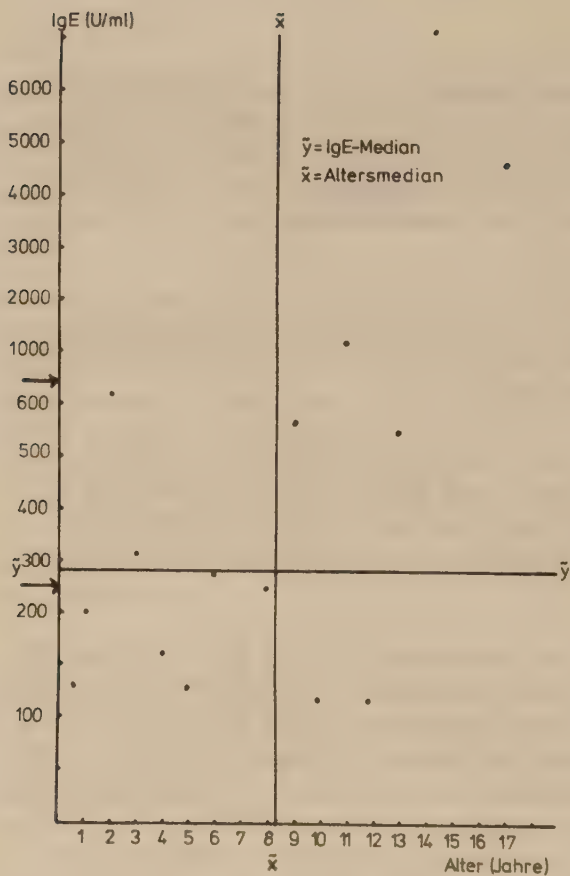


Abb. 5: Altersabhängigkeit der Serum-IgE-Konzentration (Allergiker)

$p=0,28$

		Anzahl der x-Werte		
		$<\bar{x}$	$>\bar{x}$	Σ
Anzahl der y-Werte	$<\bar{y}$	5	2	7
	$>\bar{y}$	2	5	7
	Σ	7	7	14

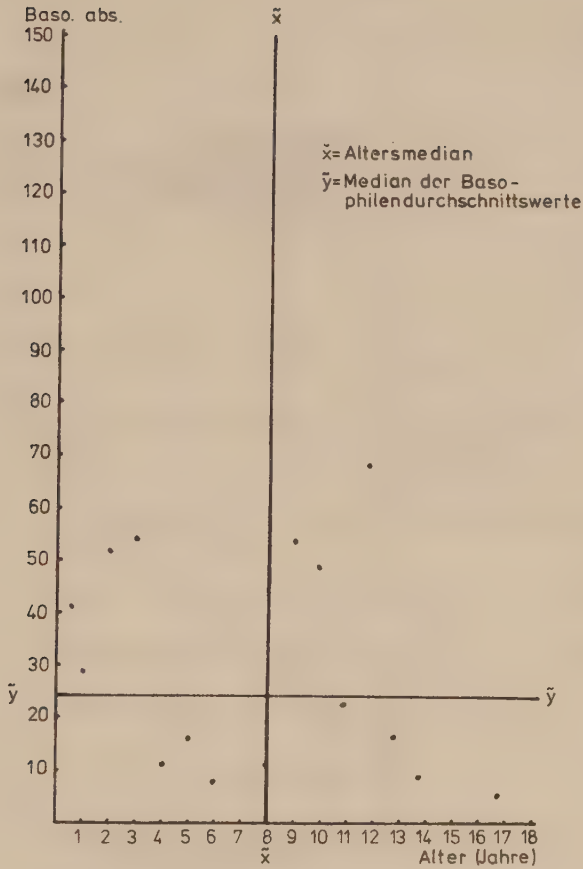


Abb. 6: Altersabhängigkeit der Anzahl der Basophilen (Allergiker)

		Anzahl der x-Werte			
		$<\bar{x}$	$>\bar{x}$	Σ	
Anzahl der y-Werte	$\bar{y}$	3	4	7	$p=1$
	$\bar{y}$	4	3	7	
	Σ	7	7	14	

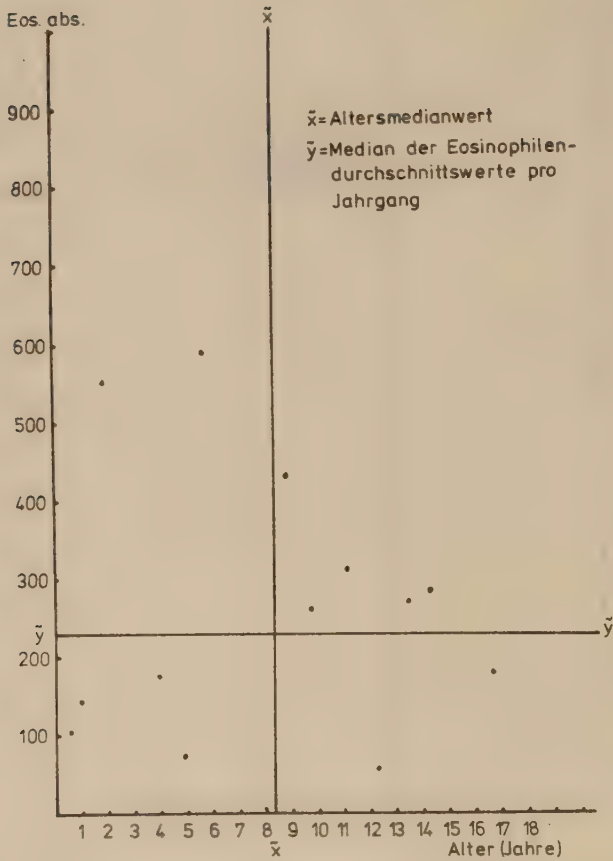


Abb. 7: Altersabhängigkeit der Anzahl der Eosinophilen (Allergiker)

		Anz. d. x-Werte			p=0,28
		< $\bar{x}$	> $\bar{x}$	Σ	
Anz. der y-Werte	< $\bar{y}$	5	2	7	
	> $\bar{y}$	2	5	7	
	Σ	7	7	14	

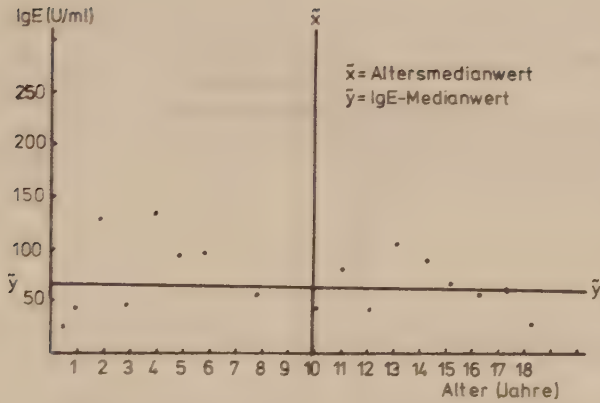


Abb. 8: Altersabhängigkeit der Serum-IgE-Konzentration (Kontrollgruppe)

		Anz d x-Werte			
		$< \bar{x}$	$> \bar{x}$	Σ	
Anz. d y-W	$< \bar{y}$	4	4	8	$p=1$
	$> \bar{y}$	4	4	8	
	Σ	8	8	16	

Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient beträgt 0,06. Der Grenzwert liegt für die Kontrollgruppe bei 0,27.

Die Wertepaare sind gleichmäßig auf die 4 Quadranten verteilt: es besteht demnach keine signifikante Korrelation zwischen Alter und IgE innerhalb der Kontrollgruppe.

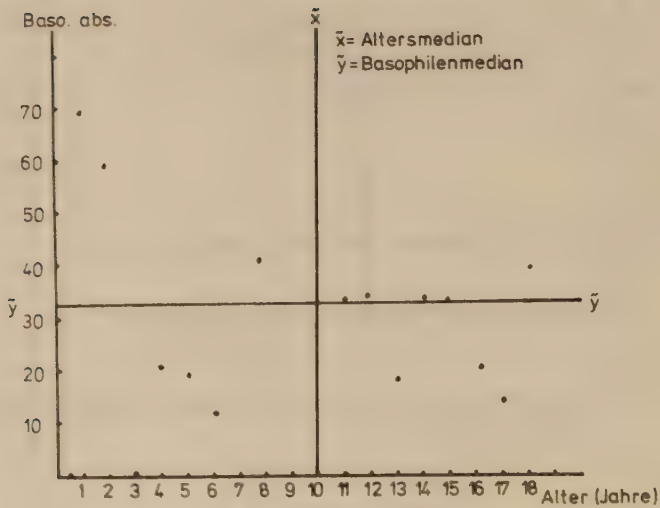


Abb. 9: Altersabhängigkeit der Anzahl der Basophilen (Kontrollgruppe)

		Anz. d. x-Werte			
		$< \bar{x}$	$> \bar{x}$	Σ	
Anz. d. y-W.	$< \bar{y}$	5	3	8	p= 0,62
	$> \bar{y}$	3	5	8	
	Σ	8	8	16	

Auch bei den Basophilen ist keine signifikante Altersabhängigkeit der Werte zu erkennen. Der Korrelationskoeffizient liegt bei -0,11 (Grenzwert: 0,27).

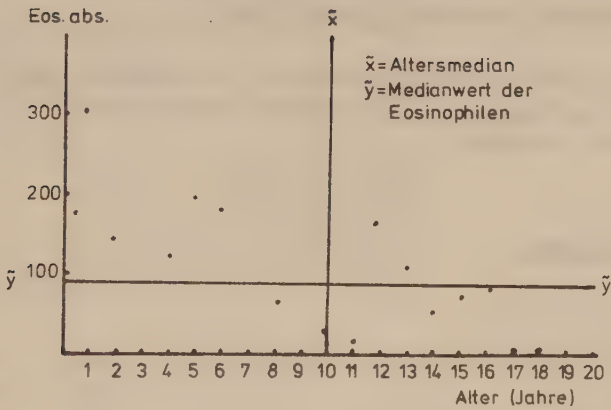


Abb. 10: Altersabhängigkeit der Anzahl der Eosinophilen (Kontrollgruppe)

		Anz. der x-Werte		
		$< \bar{x}$	$> \bar{x}$	Σ
Anz. der y-Werte	$< \bar{y}$	2	6	8
	$> \bar{y}$	6	2	8
	Σ	8	8	16

$p = 0,32$

Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s = -0,29$ wird der Grenzwert überschritten. Die Abhängigkeit der Eosinophilenanzahl vom Alter ist damit statistisch gesichert. Bei steigendem Alter kommt es zu einer Abnahme der Werte (die gleiche Tendenz besteht bei den Basophilen).

3.3.5. Prüfung der quantitativen Korrelationen der einzelnen Parameter untereinander

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, ob zwischen IgE Eosinophilen und Basophilen statistisch signifikante Korrelationen bestehen.

a) Kontrollgruppe

IgE-Basophile

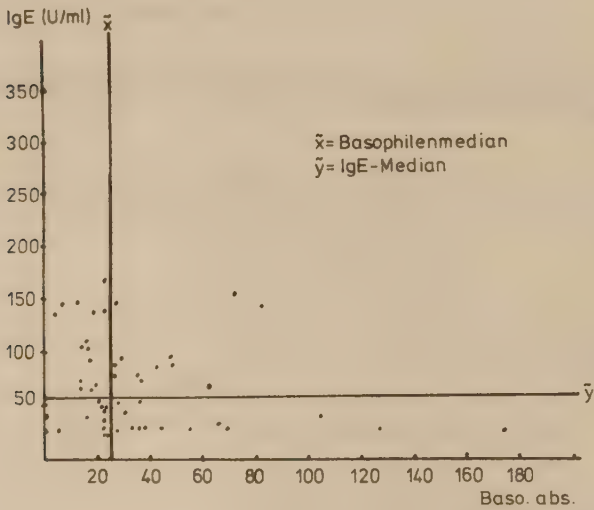


Abb. 11: Korrelation zwischen Serum-IgE und Basophilen (pro μ l)

		Anz. d. x-Werte			p= 0,78
		$< \bar{x}$	$> \bar{x}$	Σ	
Anz. der y-Werte	$< \bar{y}$	12	14	26	
	$> \bar{y}$	14	12	26	
	Σ	26	26	52	

Der Korrelationskoeffizient liegt mit $-0,22$ unterhalb des Grenzwertes ($0,27$).

Die Anzahl der Basophilen nimmt bei höheren IgE-Werten ab, eine sichere Korrelation besteht allerdings nicht.

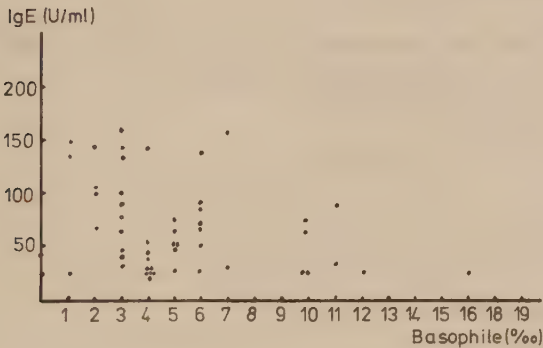


Abb. 12: Korrelation zwischen Serum-IgE und Basophilen (‰) (Kontrollgruppe)

$$r_s = -0,24$$

Der Koeffizient ist etwas höher als bei den Absolutwerten, er erreicht jedoch nicht den Grenzwert (s. oben).

IgE-Eosinophile

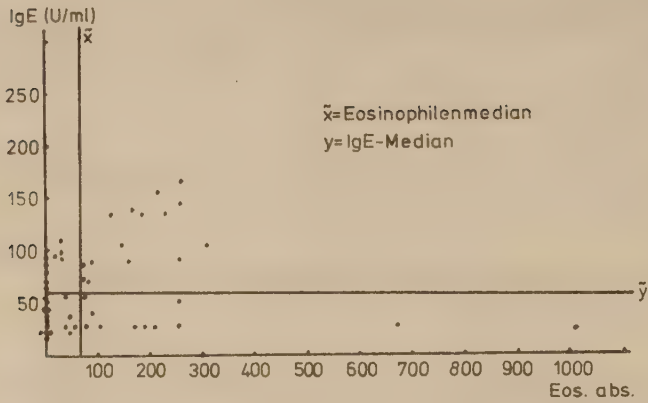


Abb. 13: Korrelation zwischen Serum-IgE und Eosinophilen (pro μ l) (Kontrollgruppe)

		Anz. d. x-Werte			p=0,40
		< $\tilde{x}$	> $\tilde{x}$	Σ	
Anz. der y-Werte	< $\tilde{y}$	15	11	26	
	> $\tilde{y}$	11	15	26	
	Σ	26	26	52	

Eine von Null verschiedene Korrelation zwischen Eosinophilen und IgE ist nicht nachzuweisen. r_s (Eos. absolut) = 0,16, r_s (Eos. in %) = 0,14. Die Eosinophilenwerte tendieren zu einer Zunahme bei steigendem IgE.

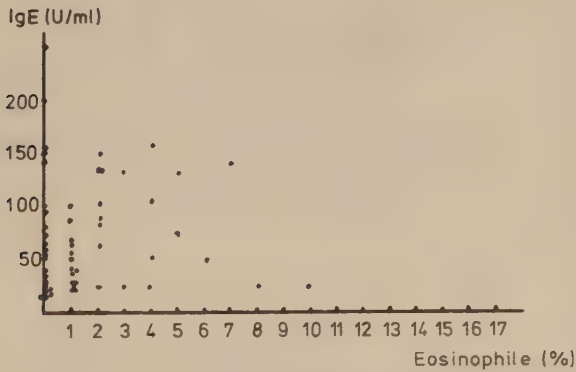


Abb. 14: Korrelation zwischen Serum-IgE und Eosinophilen (%) (Kontrollgruppe)

Eosinophile - Basophile

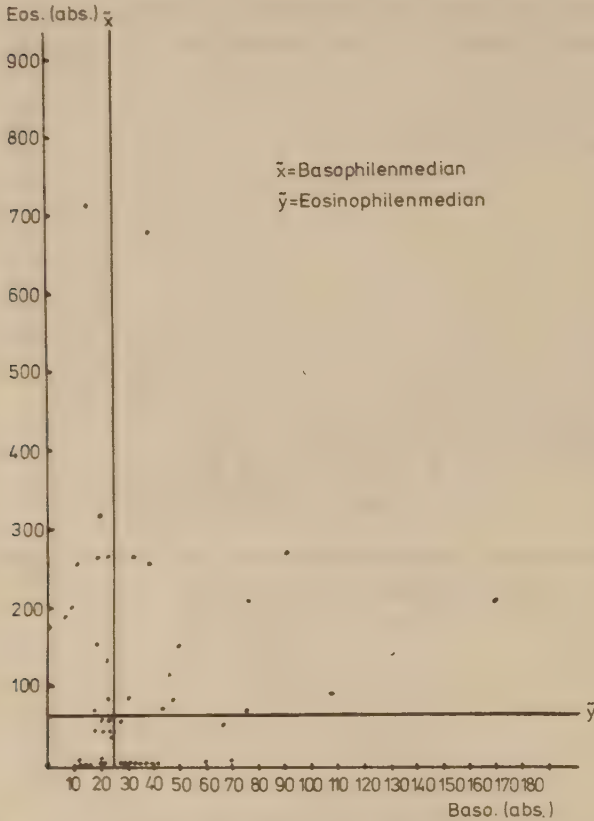


Abb. 15: Korrelation zwischen den Absolutwerten der Eosinophilen und Basophilen (Kontrollgruppe)

		Anz. d. x-Werte			p=0,78
		$< \bar{x}$	$> \bar{x}$	Σ	
Anz. der y- Werte	$< \bar{y}$	14	12	26	
	$> \bar{y}$	12	14	26	
	Σ	26	26	52	

$r_s = 0,05$ (Keine Korrelation)

Bei Anstieg der Eosinophilenzahl im Blut treten auch vermehrt basophile Granulozyten auf (positiver Koeffizient). Aufgrund der großen Streuung der Wertepaare ist diese Beziehung jedoch nicht statistisch gesichert.

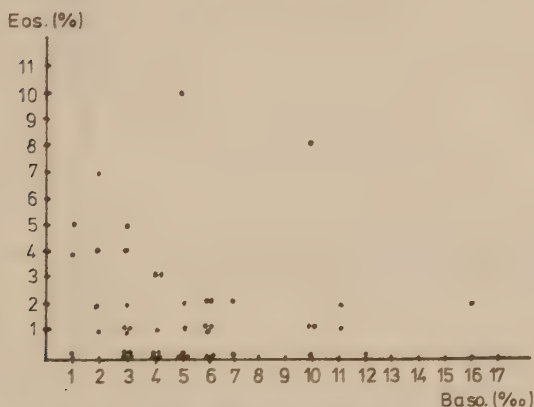


Abb. 16: Korrelation zwischen Eosinophilen (%) und Basophilen (‰) (Kontrollgruppe)

$$r_s = -0,06$$

Der negative Korrelationskoeffizient ist dadurch zu erklären, daß die Prozentsätze der Eosinophilen gegenüber den Relativwerten der Basophilen überproportional ansteigen.

b) Allergiker

IgE-Basophile

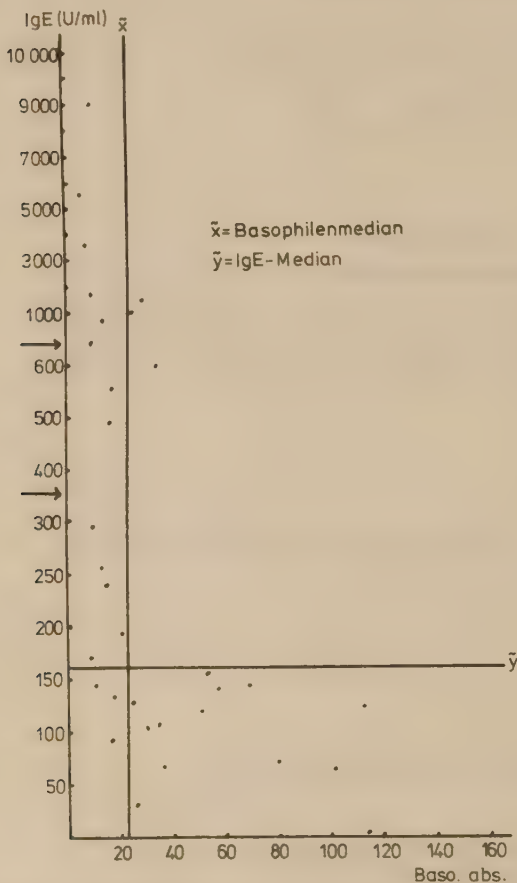


Abb. 17: Korrelation zwischen Serum-IgE und Basophilen (pro μ l) (Allergiker)

		Anz. der x-Werte		
		$< \tilde{x}$	$> \tilde{x}$	Σ
Anz. d. y- Werte	$< \tilde{y}$	3	13	16
	$> \tilde{y}$	13	3	16
	Σ	16	16	32

$p=0,005$

$$r_s = -0,66 \text{ (absolut)}$$

$$r_s = -0,63 \text{ (relativ)}$$

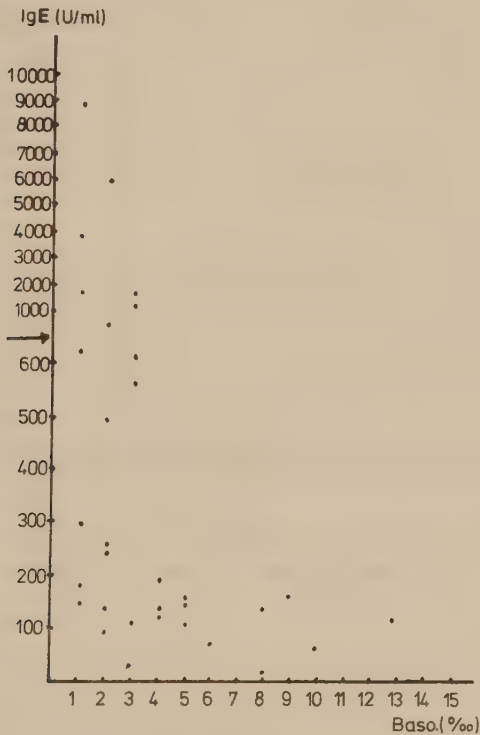


Abb. 18: Korrelation zwischen Serum-IgE und Basophilen (‰) (Allergiker)

Bei den Allergikern besteht zwischen IgE und den Blutbasophilen eine deutliche Korrelation ($r_s = -0,6$). Bei hohem IgE sind geringe Basophilenzahlen vorherrschend, während bei niedrigen IgE-Werten viele Basophile im Blut vorhanden sind.

Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient erlaubt keine Aussage über die Linearität der Beziehung. Beim Betrachten der Punktwolke fällt jedoch auf, daß man die Punkte im Bereich höherer IgE-Werte am ehesten durch eine Gerade verbinden könnte, während die Wertepaare in den unteren IgE-Bereichen stärker streuen.

IgE-Eosinophile

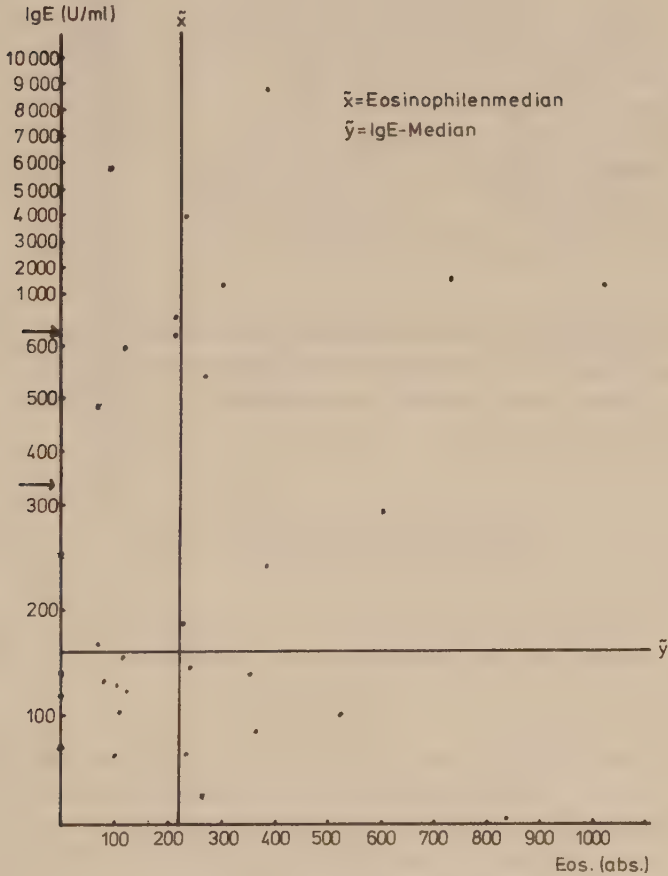


Abb. 19: Korrelation zwischen Serum-IgE und Eosinophilen (pro μ l) (Allergiker)

		Anz. d. x-Werte		
		$< \tilde{x}$	$> \tilde{x}$	$\leq$
Anz. d. y- Werte	$< \tilde{y}$	7	9	16
	$> \tilde{y}$	9	7	16
	$\leq$	16	16	32

p=0,5

Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient beträgt 0,16 und liegt somit unterhalb des Grenzwertes (0,31). Es liegt somit keine Korrelation zwischen eosinophilen Granulozyten und IgE vor.

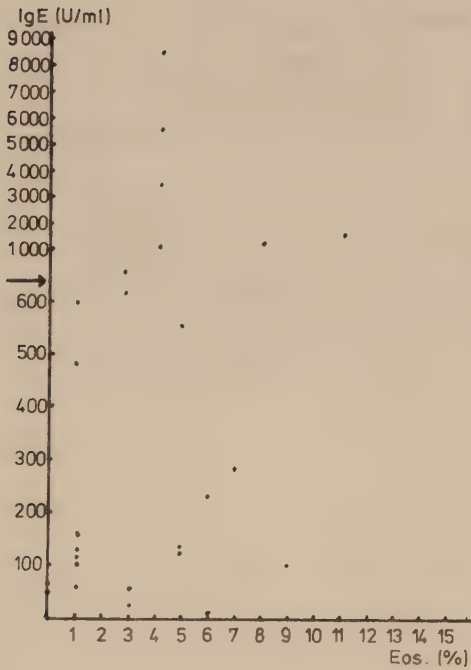


Abb. 20: Korrelation zwischen Serum-IgE und Eosinophilen (%) (Allergiker)

Wie bei den Absolutwerten liegt auch hier der Korrelationskoeffizient mit 0,20 unter der Grenze.

Ein Anstieg der IgE-Werte geht mit einer Zunahme der Anzahl der eosinophilen Granulozyten einher.

Eosinophile - Basophile

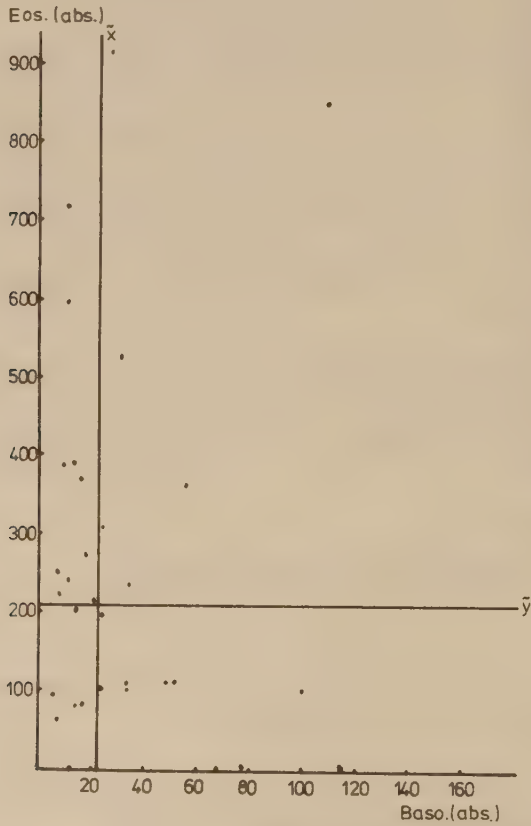


Abb. 21: Korrelation zwischen den Absolutwerten der
Eosinophilen und Basophilen (Allergiker)

		Anz. d. x-Werte		
		$\leq \bar{x}$	$> \bar{x}$	Σ
Anz. d. y- Werte	$\leq \bar{y}$	6	10	16
	$> \bar{y}$	10	6	16
	Σ	16	16	32

$p = 0,45$

$$r_s = -0,22$$

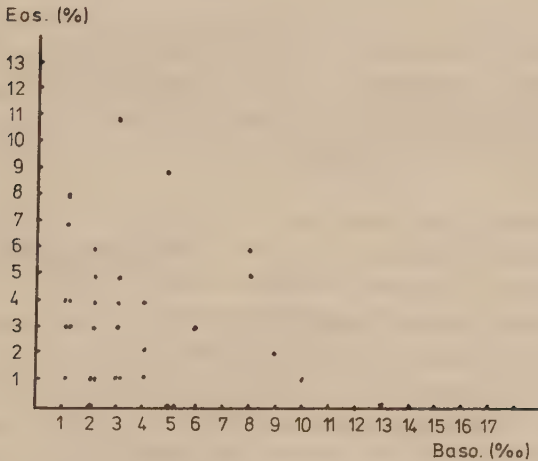


Abb. 22: Korrelation zwischen Eosinophilen (%) und Basophilen (‰) (Allergiker)

Bei Anstieg der Eosinophilenzahlen ist eine Verminderung der Basophilen zu beobachten.

Eine signifikante Korrelation ist jedoch nicht vorhanden.

III. Diskussion

1. Ursachen von Fehlern methodischer und zufälliger Art

a) Basophilenzählung

Eine Verfälschung der Ergebnisse der Basophilenzählung kann durch den sogenannten theoretischen Fehler sowie durch subjektive Fehler entstehen. Die Größe des theoretischen Fehlers wird nach folgender Formel berechnet:

$$(44) \quad m = \pm \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}} \quad \begin{array}{l} p = \text{Prozentsatz} \\ n = \text{Anzahl der gezählten Zellen} \end{array}$$

Da pro Ausstrich 1000 Zellen ausgezählt wurden, ist der zu erwartende theoretische Fehler sehr gering. Bei einem durchschnittlichen Basophilenanteil von 4 % (Allergiker und Kontrollen zusammen) beträgt er $\pm 0,2 \%$.

Die Differenzierung der Basophilen wird durch die Fluoreszenzfärbung erleichtert, da nur die Basophilen die charakteristischen fluoreszierenden Granula enthalten. Subjektive Fehler können dennoch entstehen durch:

- Artefakte (z.B. fluoreszierende Gewebsteilchen)
- Übersehen von Zellen, die nur sehr wenige oder schwach fluoreszierende Granula enthalten.
- Um die vollständige Granulierung der Basophilen zu erhalten, sollten die Ausstriche sofort fixiert und gefärbt werden. Aus zeitlichen und organisatorischen Gründen konnte diese Bedingung meist nicht erfüllt werden. So könnte es sein, daß einzelne, aus oben genanntem Grund wenig oder nicht mehr granulierte Zellen nicht erfaßt wurden.

b) Eosinophilenzählung

Der theoretische Fehler erhöht sich, da pro Ausstrich nur 100 Zellen ausgezählt wurden. Bei einem Gesamtdurchschnitt von ca. 2,5 % Eosinophilen beträgt der statistische Fehler bereits $\pm 1,5$ %.

Weitere Fehlerquellen liegen in einer möglicherweise manchmal nicht idealen Anfertigung der Ausstriche, in mangelhafter Fixierung und Färbung oder Differenzierung der Zellen.

c) Leukozytenzählung

Fehler bei der Leukozytenbestimmung in Zählkammern setzen sich zusammen aus:

- dem statistischen Fehler (± 8 %) (53)
- subjektiven Fehlern (Zählung von Artefakten, doppelte Zählung von Zellen, Pipettierfehlern, etc.)

d) IgE-Bestimmung

Eigene Angaben über die Ergebnisse von IgE-Doppelbestimmungen liegen nicht vor. In der Literatur werden jedoch Abweichungen der Werte von 14 - 23 % bei Doppelbestimmungen unter Anwendung des Radioimmunosorbent-Tests (RIST) erwähnt (22).

2. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Untersuchungen anderer Autoren

a) Basophile, Eosinophile, Leukozyten

Verschiedene Autoren beschrieben die Altersabhängigkeit der Anzahl der Blutzellen bei Kindern. Bei Neugeborenen sind die Eosinophilen-, Basophilen- und Leukozytenwerte im allgemeinen am höchsten, mit wachsendem Lebensalter nimmt die Anzahl der Zellen etwas ab. Folgende Übersicht faßt die Ergebnisse mehrerer Autoren zusammen (S. 49).

In der eigenen Untersuchung liegen die Leukozytenzahlen bei beiden Gruppen im unteren Normbereich der jeweiligen Altersstufen (vgl. Tab. 3 und 4).

Rund 6 % der Probanden der Testgruppe weisen erhöhte Leukozytenwerte auf, innerhalb der Kontrollgruppe sind es etwas weniger, nämlich nur 3,8 %.

Etwa ein Drittel der Allergiker haben weniger Leukozyten als für das jeweilige Alter der Norm entsprechen würde. Bei den Kindern der Kontrollgruppe sind es 40 %.

Insgesamt liegt die Anzahl der Leukozyten bei den Allergikern mit $\bar{x} = 8150/l$ um rund 17 % höher als bei den Kontrollen ($\bar{x} = 6817$), was durch das Vorliegen entzündlicher Prozesse bei allergischen Erkrankungen erklärt werden kann.

Die Eosinophilenwerte sind kaum mit den von anderen Autoren gefundenen Werte zu vergleichen, da sie, vor allem bei den Kindern der Kontrollgruppe, erheblich unter der Norm liegen. Vermutlich sind die niedrigen Werte auf einen systematischen Fehler bei der Zählung zurückzuführen.

Neugeborene und Kinder bis 1 Jahr

<u>Autor</u>	Leukozyten	Basophile	Eosinophile
Moore, James (35)	/	43 $\pm$ 26	/
Miale (33)	15 000	64 (4,4 ‰)	360
Blau (3)	/	27,6 (15-42)	544 (133-1218)
Knoche (30)	8000-30 000	/	/

Kleinkinder (1 - 6 Jahre)

<u>Autor</u>	Leukozyten	Basophile	Eosinophile
Miale	10 300	50 (5 ‰)	280
Blau	/	29,6 (15-51)	332 (126-564)
Knoche	7000-12 000	/	/

Schulkinder (6 - 14 Jahre)

<u>Autor</u>	Leukozyten	Basophile	Eosinophile
Miale	8000	44 (5,4 ‰)	244
Blau	/	30 (21-46)	149 (102-492)
Knoche	6000-10 000	/	/

Erwachsene

<u>Autor</u>	Leukozyten	Basophile	Eosinophile
Miale	7600	40 (5 ‰)	200
Rorsman (46)	/	20-45	/
Frick (9)	/	32,4 $\pm$ 14,7	/
Uhrbrand (55)	/	/	40-550
Knoche	3500-8500	/	/

Tab. 8: Altersspezifische Leukozyten-, Eosinophilen- und Basophilenwerte

Wichtiger als der Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Werten ist jedoch die Tatsache, daß die Anzahl der Eosinophilen bei den Allergikern mehr als doppelt so hoch ist als bei den Nichtallergikern. Erhöhung der Eosinophilenwerte bei Allergien wurde mehrfach in früheren Studien beschrieben und ist als Reaktion auf den vermehrten Verbrauch der Eosinophilen bei allergischen Vorgängen zu verstehen (3, 16).

Die eigenen Basophilenzahlen sind mit den Werten der Literatur vergleichbar (s. Tab. 8). Über 5 % Basophile haben 25 % der Nichtallergiker, bei den Allergikern sind es nur 18 % der Probanden. Weniger als 3 % Basophile weisen 13 % der Kontrollen auf, innerhalb der Testgruppe sind es rund 40 %.

Dieser Unterschied ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß bei den Allergikern mehr Basophile degranuliert sind und deshalb bei der Zählung nicht erfaßt werden.

Altersabhängigkeit von IgE, basophilen- und eosinophilen Granulozyten, wie sie von verschiedenen Autoren (22, 29, 33, 37, 38) berichtet wurde, kann bei den Allergikern nur im Fall von IgE nachgewiesen werden.

Bei den Kontrollen zeigt sich eine signifikante Abnahme der Eosinophilen bei zunehmendem Alter. (Vgl. Abb. 5 bis 10).

Geschlechtsunterschiede sind weder in Bezug auf IgE, Basophile, noch auf Eosinophile festzustellen, worin mit anderen Berichten Übereinstimmung herrscht (9, 22, 29, 45). Die Beobachtung, daß mehr Knaben als Mädchen zu allergischen Erkrankungen neigen, (s. S. 21) wird von Orgel, e.a. bestätigt (37).

b)

Quantitative Vergleiche mit anderen Studien sind beim IgE schwierig, da von anderen Autoren unterschiedliche Kriterien für die Diagnose der Allergie angewandt werden. Außerdem besteht wenig Übereinstimmung innerhalb der verschiedenen Bestimmungsmethoden für IgE. Trotzdem soll auf einige Untersuchungsergebnisse eingegangen werden.

Gerrard (11), der den Phadebas IgE-Test verwendete, bezeichnete Werte über 150 U/ml als mit Sicherheit erhöht und für eine allergische Erkrankung sprechend.

Bei nicht nach Allergikern und Nichtallergikern selektierten Kindern im Alter von 1 - 15 Jahren fand er Mittelwerte von 56 - 423 U/ml.

Orgel (37) fand bei Kindern über 3 Jahren mit positiven Nasalabstrichen (mehr als 10 % Eosinophile pro Abstrich) einen Mittelwert von 229 U/ml gegenüber 71 U/ml bei Kindern mit negativen Abstrichen (weniger als 1 % Eosinophile).

Bei 140 Atopikern im Alter von 3 Monaten bis 6 Jahren ermittelte er einen Mittelwert von 116 U/ml (5 - 3450), bei 34 Nichtallergikern lag der Mittelwert bei 25 U/ml (6-580).

Kjellman (29), fand unter Verwendung des PRIST-Verfahrens bei nicht allergischen Kindern sehr niedrige Werte (0,22 - 20,07 U/ml).

Johansson (22) bestimmte das IgE mit dem RIST-Test. Bei ihm lagen die IgE-Werte von gesunden Kindern bis zu 1 Jahr zwischen 20 und 30 U/ml, bei Kindern von 1 - 3 Jahren zwischen 40 und 50 U/ml und bei Kindern im Alter von 3 - 5 Jahren bei 64,5 U/ml.

Obwohl nur die Daten jüngerer Kinder vorliegen, sind Johanssons Ergebnisse vergleichbar mit den Werten nicht-allergischer Kinder der eigenen Untersuchung (Gesamtdurchschnitt 67,9 U/ml). Mehr als 150 U/ml hat nur ein Proband der Kontrollgruppe, bei den Allergikern dagegen über die Hälfte der Kinder (53 %). Der IgE-Median liegt bei der Kontrollgruppe mit 56 U/ml weit unter dem der Allergiker (162 U/ml). Das Ergebnis, daß Allergiker höhere IgE-Werte haben als Nichtallergiker, wird von verschiedenen Autoren bestätigt (12, 20, 25, 37, 52).

c) Korrelationen

IgE - Eosinophile

Nachdem IgE, eosinophile- und basophile Granulozyten bezüglich ihrer Funktionen bei der allergischen Reaktion eng miteinander verknüpft sind, wurden sie quantitativ zueinander in Beziehung gesetzt.

Da Allergiker im allgemeinen sowohl höhere IgE-Werte als auch vermehrt Eosinophile aufweisen als Nichtallergiker (wie auch in der vorliegenden Untersuchung festgestellt werden kann), könnte man eine positive Korrelation zwischen IgE und Eosinophilen erwarten. Tatsächlich wurde eine solche Korrelation von Somorin (48) und seinen Mitarbeitern gefunden ($r = 0,58$). Dazu muß jedoch

bemerkt werden, daß Somorin e.a. nur 15 Probanden untersuchten, die allesamt an einer Wurminfektion erkrankt waren. Es ist bekannt, daß bei solchen parasitären Erkrankungen sehr hohe Eosinophilen- und IgE-Werte vorkommen und so ist Somorins Ergebnis nicht überraschend. Es ist allerdings fraglich, ob man dieses Untersuchungsergebnis, das anhand eines recht einheitlichen Krankheitsbildes gewonnen wurde, auf das Gebiet der Allergie übertragen kann, wie Somorin vorschlägt.

In der eigenen Untersuchung kann eine positive Korrelation zwischen IgE und Eosinophilen statistisch nicht gesichert werden, obwohl sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Allergikern die Eosinophilenwerte bei steigendem IgE zunehmen. Beim Vergleich der Abbildungen 18 und 13 (Allergiker-Kontrollen) fällt die starke Streuung der Werte bei den Allergikern auf. (vgl. Abb. 13 und 19). Hier sind hohe IgE-Werte mit hohen Eosinophilenzahlen gepaart, allerdings kommen auch extrem hohe IgE-Werte bei relativ niedrigen Eosinophilenzahlen vor.

Eine Erklärung dafür wäre, daß sich die Kinder mit besonders hohem IgE in einer akuten Krankheitsphase oder zu Beginn der Behandlung befanden. Dieses Stadium der Allergie ist gekennzeichnet durch einen Abfall der Eosinophilen im Blut, da diese ins Gewebe abwandern. Auch können beim Vorliegen einer Allergie niedrige IgE-Werte vorkommen (37).

Bei Betrachtung der Werte unbehandelter oder sich im gleichen Stadium der Krankheit befindlicher Allergiker würde sich vielleicht eine klarere Korrelation ergeben.

IgE-Basophile

Shelley (49) berichtete über Basophilie in der chronischen Phase von Arznei- und Nahrungsmittelallergien. Ein Absinken der Basophilenzahlen bei Streß, bzw. zu Beginn verschiedener Krankheiten beobachteten Frick (8), Mitchell (34) und Blau (3) Rorsman (45) beschrieb Basopenie bei akuter Urtikaria.

Bei Versuchen mit sensibilisierten Ratten konnte Shelley (50) Basophile experimentell zur Degranulation bringen. 5 - 30 Minuten nach Injektion von Albumin waren bei den Tieren keine Basophilen mehr nachweisbar. Erst nach 5 Tagen erreichten sie wieder ihre Ausgangswerte.

Ringoen (42) fand eine Vermehrung der Basophilen im Knochenmark bei wiederholten Eialbumininjektionen.

Diese Beispiele zeigen, daß akutes allergisches Geschehen mit einem Abfall der Basophilen einhergeht. Bei chronischer Allergie scheint das Knochenmark mit vermehrter Bildung basophiler Granulozyten zu antworten.

Es stellt sich die Frage, ob zwischen IgE und Blutbasophilen eine negative Korrelation (hohes IgE - wenig Basophile) gesichert werden kann.

Bei den Nichtallergikern zeigt sich die Tendenz einer Abnahme der Basophilen bei Anstieg des IgE ($r = -0,22$). Bei den Allergikern wird dieses Verhalten besonders deutlich: mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,66$ liegt eine statistisch signifikante Korrelation vor. Sehr hohe Basophilenzahlen kommen nur bei IgE-

Werten unter 150 U/ml vor. Extrem hohes IgE (über 1000 U/ml) ist dagegen mit niedrigen Basophilenwerten kombiniert, während in den mittleren Bereichen (50 - 150 U/ml) sich die Basophilenwerte der Allergiker nicht wesentlich von den Werten der Kontrollen unterscheiden. Zu klären bleibt, wodurch der Basophilenabfall bei hohem IgE bedingt ist. Folgende Möglichkeiten bieten sich an:

- a) durch Verlust der Granula können die Basophilen bei der Zählung nicht erfaßt werden.
- b) die Basophilen wandern, ähnlich wie die Eosinophilen, in die von der allergischen Reaktion erfaßten Gewebe ab.
- c) die Basopenie wird durch Zytolyse verursacht.

Für die Theorie der Abwanderung in die Gewebe sprechen die Ergebnisse verschiedener Studien:

Parwaresch (40) beobachtete im Tierversuch einen Abfall des Histamingehalts und der Basophilen im Blut während des anaphylaktischen Schocks, wobei die Gewebsreaktionen ihren Höhepunkt erreichten.

Wolf-Jürgensen (59) entdeckte wie Juhlin (23) in durch Immunreaktionen vom verzögerten Typ verursachten Läsionen vermehrt basophile Granulozyten.

zu a und c:

Falls degranulierte Basophile im Blut verbleiben und die Granula wieder neu bilden würden, könnte bei der Zählung im Ausstrich immer nur der nichtdegranulierte Teil erfaßt werden und es wäre bei dieser Methode keine Aussage über den tatsächlichen Gehalt an Basophilen möglich.

Für die Zytolyse nach erfolgter Degranulation spricht die kurze Halbwertszeit der Basophilen (ca. 6 Std.) (40). Auch aufgrund der Tatsache, daß Basophile nur wenig Ergastoplasma, Mikrosomen, Golgiapparat und Mitochondrien besitzen, (40) ist es nicht wahrscheinlich, daß sie den Inhalt ihrer Granula sezernieren und zur Regenerierung der Granula fähig sind.

Hastie (15) entdeckte nach Degranulation der Basophilen leere Vakuolen im Zytoplasma, die miteinander verschmolzen und Lakunen bildeten. Zwar konnte nach mehrmaligem Waschen der Zellen ihre Reaktionsfähigkeit wieder hergestellt werden, was jedoch auf in vivo-Bedingungen kaum zu übertragen ist, zumal die Zellen nur über einen kurzen Zeitraum hinweg beobachtet wurden. Vakuolen- und Lakunenbildung kann als Zeichen beginnender Zytolyse (40) gedeutet werden.

Basophile - Eosinophile

H. J. Blau (3) fand bei verschiedenen Erkrankungen (Hepatitis epidemica, Scharlach, verschiedene Infekte, Tonsillektomie) und in den einzelnen Krankheitsstadien eine parallel verlaufende quantitative Veränderung der Basophilen und Eosinophilen. In der eigenen Untersuchung ist zwischen Eosinophilen und Basophilen der Kontrollen praktisch keine Korrelation vorhanden ($r = 0,05$). Bei den Allergikern liegt der Korrelationskoeffizient mit $-0,22$ ($-0,25$ bei den Relativwerten) wesentlich höher, was dem Einfluß des allergischen Geschehens zuzuschreiben ist. Allerdings liegt keine parallele Korrelation vor, sondern die Tendenz einer Abnahme der Basophilen

bei steigenden Eosinophilenzahlen, die eine logische Folge der positiven Korrelation zwischen IgE und Eosinophilen und gleichzeitig negativen Korrelation zwischen IgE und Basophilen ist.

IV. Zusammenfassung

Bei 52 Nichtallergikern und 32 Allergikern im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren wurden die Werte für Serum-IgE, eosinophile und basophile Granulozyten im Blut bestimmt. Diese wurden dann auf Alter- und Geschlechtsunterschiede untersucht und zueinander in Beziehung gesetzt, um Aufschluß über quantitative Korrelationen zu erhalten.

Bei keiner der drei Meßgrößen wurden Unterschiede bezüglich des Geschlechts festgestellt. Altersabhängigkeit von IgE im Sinne einer positiven Korrelation konnte bei den Allergikern nachgewiesen werden, bei der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Alter und Eosinophilenwerten. Außer der gezeigten Altersabhängigkeit bestand eine signifikante quantitative Korrelation nur zwischen den Basophilen und den Serum-IgE-Werten der Allergiker in Form einer Abnahme der Anzahl der Basophilen bei Erhöhung der IgE-Werte. Alle übrigen Korrelationen (IgE-Eosinophile, Eosinophile-Basophile) erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Literaturverzeichnis

1. Albertini, A., v. 1954 Die Bedeutung der Allergielehre für die Pathologie. Dtsch. med. Wschr. 79 (2), S. 1421-1423
2. Bazaral, M., 1971 IgE levels in normal infants
e.a., and mothers and an inheritance hypothesis. J. of Immunol. 107 (3), S. 794-801
3. Blau, H. J. und 1965 Basophile und eosinophile Gra-
Plenert, W., nulozyten bei gesunden und kranken Kindern. Zschr. Kinderheilkunde 94, S. 280 - 288
4. Conroy, M. C, 1977 Measurement of IgE on human
e.a., basophils: relation to serum IgE and anti-IgE-induced histamin release. J. Immunol. 118 (4), S. 1317-1321
5. Coombs, R., 1975 The classification of allergic
Gell, P., reactions underlying disease. In: Clinical Aspects of Immunology, 3. Aufl., hrsg. von P. Gell, R. Coombs, P. J. Lachmann. Blackwell, Oxford 1975
6. Drobis, J. D. 1976 Histaminrelease from cultured
Siraganian, R. P., human basophils: lack of histamin resynthesis after antigenetic release. J. Immunol. 117 (3), S. 1049-1053
7. Felarca, B., 1967 The total eosinophil count in
Lowell, M., a nonatopic population. J. Allergy, 40 (1), S. 16 - 20
8. Frick, G., 1966 Zur Rolle der basophilen Leuko-
Frick, U., zysten und Mastzellen in Fibrinolyse und Allergie. Folia Haemat. (Leipzig), 86, S. 389-403
9. Frick, G., 1974 Altersabhängigkeit der Absolut-
zählung basophiler Granulozyten bei gesunden Frauen und Männern. Z. ges. inn. Med. 29, S. 202-211

10. Garcia, R., 1978 Quantitation of IgE on the basophil surface in atopic patient. e.a. Int. Arch. Allergy appl. Immun. 65, S. 463-469
11. Gerrard, J.W., 1974 Serum IgE levels in parents and children. J. of Pediatr. 85 e.a. (5), S. 660-663
12. Gleich, G.J., 1971 Measurement of IgE in normal e.a. and allergic serum by radioimmunoassay. J. Lab. Clin. Med. 77 (4), S. 690-698
13. Grieco, M. H., 1976 The Role of IgE and the mast cell in hypersensitivity reactions. Cutis, 17, (6), S. 1058-1062
14. Hansen, K., 1958 Parallerergie und Metallerergie. Dtsch. med. Wschr. 83, S. 1950
15. Hastie, R., 1971 The antigen-induced de granulation of basophil leucocytes from atopic subjects studied by phase-contrast microscopy. Clin. exp. Immunol. 8, S. 45 - 61
16. Hubscher, R., 1973 A possible immuno-pharmacological role of human eosinophils Eisen, A. H., in allergic reactions. S. 413-437. In: Mechanisms in allergy, Hrsg. L. Goodfriend, A. Sehon, R. Orange (M. Dekker, Inc.) New York 1973
17. Hubscher, T., 1977 Immune and biochemical mechanisms in the allergic disease of the upper respiratory tract; role of antibodies, target cells, mediators and eosinophils. Ann. Allergy, 38, (61), S. 83-90
18. Ishizaka, T., 1975 Biology of Immunglobulin E. Ishizaka, K., Molecular basis of reaginic hypersensitivity. Prog. Allergy, 19, S. 60-121
19. Ishizaka, K., 1975 Studies on immunglobulin E: the Ishizaka, T., impact of a sojourn with Prof. Dan H. Campbell at Cal-Tech. Immunochemistry, 12, S. 527-534

20. Ishizaka, K. und T., 1976 Immunglobulin E. Current status and clinical laboratory application. Arch. Pathol. Lab. Med., 100 (27), S. 289-292
21. Ishizaka, T. und K., 1977 Immunological events at the surface of basophil granulocytes and mastcells which induce degranulation. Scand. J. Respir. Dis. (suppl.) 98, S. 13-22
22. Johansson, S. G. O., 1968 Serum IgND levels in healthy children and adults. Int. Arch. Allergy, 34, S. 1 - 8
23. Juhlin, L., 1964 Basophil and eosinophil leukocytes in blisters of patients with various dermatoses. Acta derm.-venereol. 44, S. 403-414
24. Kay, A.B., Austen, F., 1971 The IgE-mediated release of an eosinophil leucocyte chemotactic factor from human lung. J. Immunol. 107, (3), S. 899-902
25. Keller, R., 1977 Immunologie und Immunpathologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 1977
26. Keller, W., 1928 Die Parallergie und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. 54, S. 307-309
27. Kerp, L., Kasemir, H., 1975 In: Die Kapsel, 33, Scherer GmbH, (Eberbach/Baden), S. 1498
28. King, M., e.a. 1976 Demonstration of reaginic antibodies on human basophils by immune adherence to allergen-coated sepharose beads. Clin. Allergy, 6, (4), S. 339-348
29. Kjellman, N.-L., e.a. 1976 Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin. Allergy, 6, S. 51-59

30. Knoche, H., 1977 In: Leitfaden der Hämatologie und Blutgruppenserologie. Jost, J., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1977
31. Letterer, K., 1959 Allergie als Phänomen und Krankheit. Allergie und Asthma 5, S. 160-173
32. Lichtenstein, 1964 Studies on the mechanisms of L. M., hypersensitivity Phenomena. IX. histaminrelease from human leucocytes by ragweed pollen antigen. J. exp. Med. 120, S. 507-530
33. Miale, J. B., 1958 Laboratory Medicine, Hematology. The V.C. Mosby Company St. Louis (zit. in: Untersuchung von Blut und Knochenmark, Stobbe, S. 6)
34. Mitchell, R.G. 1958 Basophilic leukocytes, in children in health and disease. Arch. Dis. Childh. 33, S. 193-201
35. Moore, J., 1953 A simple direct method for absolute basophil leukocyte count. Proc. soc. exp. Biol. 82, S. 601 (zit. in: The human blood basophil, Parwaresch)
36. Okazaki, I., 1977 Regulatory Role of Prostaglandin e.a. E in allergic histamin release with observations on the responsiveness of basophil leukocytes and the effect of acetylsalicylic acid. J. Allergy clin. Immunol. 60 (6) S. 360-366
37. Orgel, H. A., 1977 Atopy and IgE in a pediatric e.a. allergy practice. Ann. Allergy, 39 (3), S. 161-168
38. Orgel, H. A., 1975 Development of IgE and allergy e.a. in infancy. J. Allergy clin. Immunol. 56, S. 296-307
39. Parwaresch, 1975 An autoradiographic study of M.R., human blood basophils. Histochem. J. 7, S. 357-360
Arndt, D.,

40. Parwaresch, M. R., 1976 The human blood basophil. Springer Verlag (Berlin, Heidelberg, New York), 1976
41. v. Pirquet, C. 1906 Allergie. Münch. med. Wschr. 53, S. 1457-1458
42. Ringoen, A. H., 1923 The mast leucocyte in the adult guinea pig under experimental conditions. Americ. J. Anat. 31, S. 319-337
43. Roessle, R., 1932 Allergie und Pathergie. Klin. Wschr. 45, S. 609
44. Roitt, J. M., 1974 Essential Immunology, 2. Aufl., Blackwell, Oxford 1974
45. Rorsman, H., 1962 Normal variation in the count of circulating basophil leucocytes in man. Acta allerg. (Kbh.) XVII, S. 49-65
46. Rorsman, H., 1957 Basophil leucocytes and urticaria. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 37, S. 121-128
47. Schauer, A., 1958 Über die Verwendung der reversibel polymeren Metachromasie von Pseudoisocyanin zur Gewebefärbung. Histochemie 1, S. 190-195
48. Somorin, A. O. 1978 e.a., Correlation of blood eosinophils and total serum IgE. Centr. Afric. J. Med. 24 (12), S. 255-257
49. Shelley, W. B. 1965 Parnes, H. M., The absolute basophil count. J. Amer. med. Ass. 192, S. 368-370
50. Shelley, W. B. 1962 Caro, W. A., Detection of anaphylactic sensitivity by the basophil degranulation response. J. Amer. med. Ass. 172, S. 170-176 (zit. in: The human blood basophil, Parwaresch)
51. Stanworth, D. R., 1973 The Role of the Antibody in immediate Hypersensitivity Reactions. In: Mechanisms in Allergy (s. auch Nr. 16)

52. Steffen, C., 1968 Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie. Thieme Stuttgart, 1968
53. Stobbe, H., 1977 Untersuchung von Blut und Knochenmark. Berlin, 1977
54. Suschke, J., 1977 Glykosaminoglycane in Blut- und Knochenmarkszellen. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen. Laboratoriumsmedizin, Ausg. Nr. 2, Juni 1977, Verl. Kirchheim / Co. GmbH, Mainz, S. 1-4
55. Uhrbrand, H., 1958 The number of circulating eosinophils. Acta med. scand. 160, S. 99
56. Urbach, E., 1934 Parallergie und Metallergie. Klin. Wschr. 13, S. 1417-1419
57. Wasserman, S. I., e.a. 1975 Chemotactic deactivation of human eosinophils by the eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148, S. 301-306
58. Wasserman, S. I., e.a. 1975 Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase. J. Immunol. 114, (2), S. 645-649
59. Wolf-Jürgensen, P., 1968 The inflammation exsudate in delayed hypersensitivity. Biochem. Pharmacol. Suppl. 87-98

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Suschke danke ich für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. H. Spiess danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Ring von der Dermatologischen Klinik der Universität München danke ich für die Überlassung von Untersuchungsmaterial aus seinem eigenen Patientengut.

Herrn Prof. Dr. med. K. Überla und seinen Mitarbeitern vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik danke ich für die Beratung und die Erlaubnis zur Computerbenutzung.

Lebenslauf

Am 18. März 1955 wurde ich als viertes Kind des kaufmännischen Angestellten Leonhard Fink und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Deininger, in Augsburg geboren.

Von 1962 an besuchte ich die Volksschule in Augsburg. Im Jahr 1966 wechselte ich auf das wirtschaftswissenschaftliche Jakob-Fugger-Gymnasium über, wo ich im Mai 1975 das Abitur ablegte.

An der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1975/76 für das Studium der Medizin.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1977, den ersten Teil des Staatsexamens im Sommer 1978.

Von März 1979 bis Dezember 1980 war ich als Tutorin des Hochschulkuratoriums in der Studentenstadt München-Freimann tätig.

Im März 1981 bestand ich das zweite Staatsexamen.

Am 21. Mai 1981 wurde ich auf dem Standesamt Augsburg mit dem Medizinstudenten Richard Specker getraut.

